2021年6月18日　統計数理研究所　オープンハウス

変化点をもつCox比例ハザードモデルに対する情報量規準

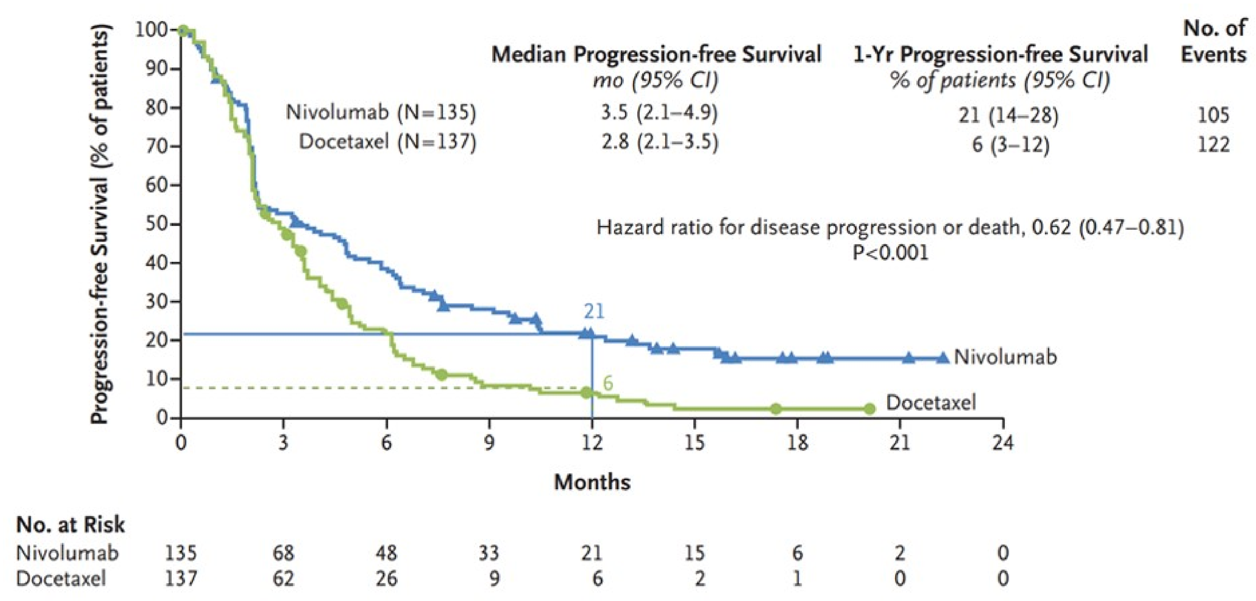
尾崎　凌斗　総合研究大学院大学　統計科学専攻　博士課程（3年次編入）3年

目的

Time-to-eventのエンドポイントを置く臨床試験で一般的に用いられるCox比例ハザードモデルにおいて，ハザード比がある時点で変化するモデルを考え，その変化点を探索的に検出可能な情報量規準を開発する．

背景・意義

Cox比例ハザードモデルを用いた生存時間解析では，共変量間のハザード比が時間に依らず一定であるといういわゆる比例ハザード性を前提としている．がんワクチンや免疫チェックポイント阻害薬等の薬剤は，効果の発現までに一定の期間を要する可能性があると考えられており，実際の臨床試験でもプラセボ群と試験薬群の生存曲線が治療開始後すぐは重なったまま推移し，一定の期間が経過後に生存曲線に差が生まれるといった結果が報告されている．そのような状況に適した解析手法を選択できるよう，ハザード比の変化点の有無の予測に活用することを目指す．



N Engl J Med 2015; 373:123-135

設定：変化点をもつCox比例ハザードモデル

共変量zが与えられた下での条件付きハザード関数

$$\lambda(t \mid z) = \lambda_0(t) \exp(\beta^{(j)} z) \qquad (t \in [k^{(j-1)}, k^{(j)}), \quad j = 1, \ldots, m)$$

対数部分尤度関数

$$\begin{aligned} l(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{k}) &= \sum_{j=1}^{m+1} l(\beta^{(j)}, \boldsymbol{k}) \\ &= \sum_{j=1}^{m+1} \sum_{i \in D^{(j)}} \left[\beta^{(j)} z_i - \log \left\{ \sum_{s \in R(t_i)} \frac{\exp(\beta^{(j)} z_s)}{n} \right\} \right] / n \end{aligned}$$

- ▷ $k^{(0)} = 0,\ \ k^{(m+1)} = T_0$（$T_0$：追跡期間）
- ▷ $\boldsymbol{k} = (k^{(1)}, \ldots, k^{(m)})^{\mathrm{T}},\ \ \boldsymbol{\beta} = (\beta^{(1)}, \ldots, \beta^{(m+1)})^{\mathrm{T}}$
- ▷ 真値：$\boldsymbol{k}^* = (k^{*(1)}, \ldots, k^{*(m)})^{\mathrm{T}},\ \ \boldsymbol{\beta}^* = (\beta^{*(1)}, \ldots, \beta^{*(m+1)})^{\mathrm{T}}$
- ▷ $\lim_{n\to\infty} k^{*(j)}/n = \kappa^{(j)}$（$j = 1, \ldots, m$），$0 < \kappa^{(0)} < \cdots < \kappa^{(m)} < 1$
- ▷ 個体$i \in \{1, \ldots, n\}$
- ▷ $D^{(j)} = \{i \mid t_i \in [k^{(j-1)}, k^{(j)})$でイベント発生$\}$
- ▷ $R(x)$：時点xでのリスク集合

既存手法：Cox比例ハザードモデルにおけるAIC（変化点なしVer.）

部分尤度に基づくAIC（Xu et.al. 2009）

$$\mathrm{AIC}_{\mathrm{naive}} = -2 \times (\text{最大対数部分尤度}) + 2 \times (\text{自由パラメータ数})$$

- ▷ 部分尤度法によって推定されたモデルの良さをKullback-Leibler情報量によって評価

変化点モデルでの課題と解決へのアプローチ

- ▷ 対数部分尤度関数が変化点パラメータで微分できず（非正則モデル），既存手法は変化点をもつモデルに対しては妥当性がない
  - 変化点をもつCox比例ハザードモデルにおける部分尤度法に基づく回帰パラメータの最尤推定量（Maximum Partial Likelihood Estimator; MPLE）の一致性及び漸近正規性を証明（補題1）
  - 変化点パラメータのMPLEの漸近的性質を評価（補題2）
  - これらを基にAICの漸近バイアスを再評価（定理）

補題1：回帰パラメータのMPLEの漸近的性質（変化点ありVer.）

$\boldsymbol{k} = \boldsymbol{k}^* + s/n$（$s$: finite）のとき

$$\begin{aligned} \text{一致性：} & \hat{\beta}^{(j)}_{\boldsymbol{k}} \xrightarrow{p} \beta^{*(j)}, \\ \text{漸近正規性：} & \sqrt{n}(\hat{\beta}^{(j)}_{\boldsymbol{k}} - \beta^{*(j)}) \xrightarrow{d} N(0, \cdot). \end{aligned}$$

- ▷ $\hat{\beta}^{(j)}_{\boldsymbol{k}}$：変化点パラメータ$\boldsymbol{k}$のときのMPLE
- ▷ Tsiatis (1981)は変化点がないCox比例ハザードモデルにおけるMPLEの漸近的性質を示しており，それを拡張した
- ▷ 分散構造は複雑のため紙面都合上割愛する

補題2：変化点パラメータのMPLEの漸近的性質

$\boldsymbol{k} = \boldsymbol{k}^* + s/n$とする

$$l(\hat{\beta}^{(j)}_{\boldsymbol{k}}, \boldsymbol{k}) - l(\beta^{*(j)}, \boldsymbol{k}^*) = \begin{cases} O_{\mathrm{P}}(1) & (s : \mathrm{finite}) \\ -O_{\mathrm{P}}(s/n) & (s \to \pm\infty, O(1) \neq s/n = o(n)) \end{cases}$$

$$\Longrightarrow \ \hat{\boldsymbol{k}} - \boldsymbol{k}^* = O_{\mathrm{P}}(1/n)$$

- ▷ 変化点パラメータのMPLE $\hat{\boldsymbol{k}}$ に対して速い収束が成り立つ

定理：Cox比例ハザードモデルにおけるAIC（変化点ありVer.）

部分尤度に基づくAIC

$$\begin{aligned} \mathrm{AIC} = &-2 \times (\text{最大対数部分尤度}) + 2 \times (\text{回帰パラメータ数}) \\ &+ 6 \times (\text{変化点パラメータ数}) \end{aligned}$$

- ▷ モデルの非正則性を考慮すると，変化点パラメータ数に対する罰則は回帰パラメータ数に対する罰則の3倍となる

今後の課題

- ▷ 数値実験による提案手法の性能評価
  - 最大対数尤度の平均対数部分尤度に対するバイアスの評価
  - モデル選択のKullback-Leibler情報量による性能評価
- ▷ ランダム効果項を加えたCox比例ハザードモデルへの拡張
- ▷ Counting Processモデルへの拡張
- ▷ 共変量のハザードに与える影響がある閾値で変化する折れ線回帰モデルへの拡張

参考文献

Tsiatis, A. A. (1981). A large sample study of Cox's regression model. *The Annals of Statistics*, **9**(1), 93-108.

Xu, R., Vaida, F., and Harrington, D. P. (2009). Using profile likelihood for semiparametric model selection with application to proportional hazards mixed models. *Statistica Sinica*, **19**(2), 819.